

PCT/JP2004/008387  
09. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 6月10日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-164485  
[ST. 10/C]: [JP2003-164485]

出 願 人  
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

REC'D 29 JUL 2004

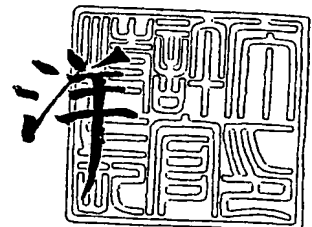
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3055888

【書類名】 特許願  
【整理番号】 BAJP-17  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/19  
C07C 53/126

## 【発明者】

【住所又は居所】 千葉市若葉区若松町 2072 番地 50

【氏名】 濱田 康正

## 【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号小  
野薬品工業株式会社

【氏名】 長谷川 知之

## 【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号小  
野薬品工業株式会社

【氏名】 松井 敏明

## 【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号小  
野薬品工業株式会社

【氏名】 笠松 栄史

## 【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

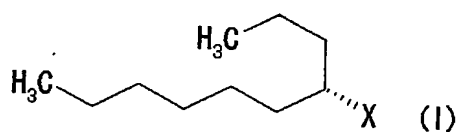
【発明の名称】 (2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、その中間体およびその精製方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする、(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法。

【請求項2】 一般式 (I)

【化1】



〔式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す〕

で示される化合物に1炭素増炭反応を付すことを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造方法。

【請求項3】 一般式 (I) で示される化合物を1炭素増炭反応に付して (2R)-2-プロピルオクタンニトリルを経由する請求項2記載の製造方法。

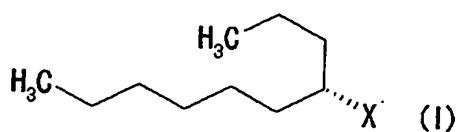
【請求項4】 (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより一般式 (I) で示される化合物へと変換し、さらにこれを1炭素増炭反応に付して(2R)-2-プロピルオクタンアミドへと変換し、これを加水分解することを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法。

【請求項5】 再結晶による実質的に純粋な(2R)-2-プロピルオクタンアミドの精製方法。

【請求項6】 実質的に純粋な(2R)-2-プロピルオクタンアミド。

【請求項7】 一般式 (I)

【化2】



〔式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す〕  
で示される化合物。

【請求項8】 Xがトルエンスルホニルオキシ基である請求項7記載の化合物。

【請求項9】 Xがメタンスルホニルオキシ基である請求項7記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の治療および／または予防剤として有用な(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法およびその中間体に関する。

【0002】

【発明の背景および従来技術】

本発明の目的化合物のラセミ体は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の治療および／または予防剤として知られている（例えば、特許文献1参照）。その後の研究の結果、R体が、特に活性が強いことが見出され、そのためR体を効率よく得る方法について種々検討が行われている。

【0003】

本発明で目的とする(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法としては、例えば、

- 1) 不斉補助基としてカンファースルタムを用いる方法、
- 2) 不斉補助基としてL-プロリノールを用いる方法、
- 3) ラセミ体の2-プロピニルオクタン酸を光学分割する方法等が知られている（例えば、特許文献2、3、4参照）。

【0004】

また(2R)-2-プロピルオクタン酸を製造する際に用いられる中間体の合成反応の一つとして、光学活性な4-アルカノール類の合成反応がある。この合成方法として光学活性なアルキルオキシランとエチルマグネシウムハライドとを反

応させる方法が開示されている（例えば、特許文献5参照）。

【0005】

【特許文献1】

国際公開第99/58513号パンフレット

【特許文献2】

欧州特許出願公開第1078921号明細書

【特許文献3】

特開平8-295648号公報

【特許文献4】

特開平8-291106号公報

【特許文献5】

特開平1-275541号公報

【0006】

【発明が解決しようとする問題】

上記に示すような従来の製造方法は、工程数が多く、危険反応を伴い、また経済面でも優れているとは言えないことから、医薬品製造に必須である工業化の点で有用な製造方法であるとは言い難い。したがって、短工程で、安価な、危険反応を伴わない(2R)-2-プロピルオクタン酸の工業化可能な製造方法が求められている。

【問題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意研究した結果、(2R)-2-ヘキシルオキシランから、結晶性のよい、従って精製性に優れた(2R)-2-プロピルオクタンアミドを経由することにより、(2R)-2-プロピルオクタン酸を高い光学純度、例えば、99.2%eeで、例えば(2R)-2-ヘキシルオキシランから3段階で、全合成収率32.2%で得ることに成功し、本発明を完成した。また本発明の中間体である(2R)-2-プロピルオクタンアミド、(1S)-1-プロピルヘプチル 4-メチルベンゼンスルホネートおよび(1S)-1-プロピルヘプチル 4-メタンスルホネートは、合成中間体として有用な新規化合物である。

【0007】

## 【発明の開示】

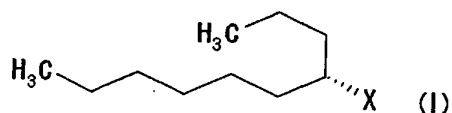
すなわち、本発明は、

- (1) (2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする、  
(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法；

- (2) 一般式 (I)

【0008】

【化3】



[式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す]

で示される化合物に1炭素増炭反応を付すことを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造方法；

- (3) 一般式 (I) で示される化合物を1炭素増炭反応に付して(2R)-2-プロピルオクタンニトリルを経由する請求項2記載の製造方法。

- (4) (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより一般式 (I) で示される化合物へと変換し、さらにこれを1炭素増炭反応に付して(2R)-2-プロピルオクタンアミドへと変換し、これを加水分解することを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法；

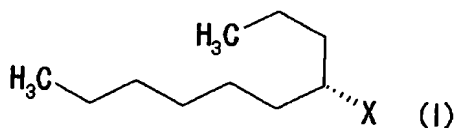
- (5) 再結晶による実質的に純粋な(2R)-2-プロピルオクタンアミドの精製方法；

- (6) (2R)-2-プロピルオクタンアミド；

- (7) 一般式 (I)

【0009】

【化4】



【0010】

〔式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す〕

で示される化合物；

(8) Xがトルエンシルホニルオキシ基である前記(7)記載の化合物；

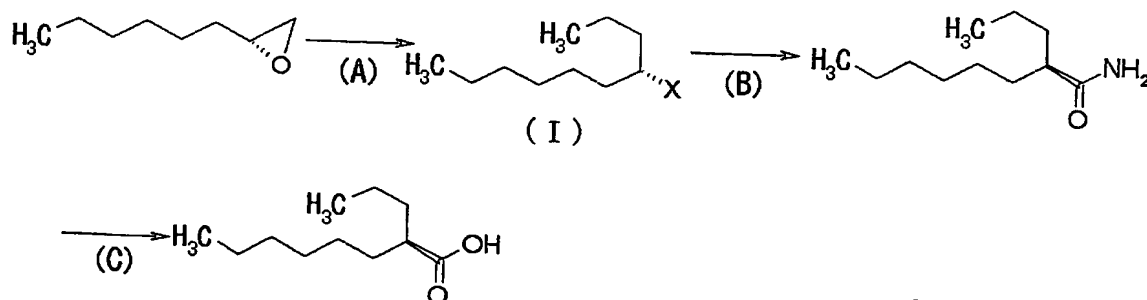
(9) Xがメタンスルホニルオキシ基である前記(7)記載の化合物等に関する。本発明において、Xで示される保護されていてもよい水酸基としては、例えば、脱離能を有する保護基で保護された水酸基等が挙げられる。該脱離能を有する保護基で保護されていてもよい水酸基としては、好ましくは、例えば、メタンスルホニルオキシ基、トルエンシルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、ジフェニルホスホノキシ基、ジエチルホスホノキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ナフタレンシルホニルオキシ基、p-プロモベンゼンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0011】

本発明は、下記反応工程式に記載の方法により行われる。

【0012】

【化5】



反応工程式

【0013】

上記反応工程式の方法について説明すると、

(A) (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことによる一般式(I)で示される化合物への変換反応、

(B) 一般式(I)で示される化合物を1炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することによる(2R)-2-プロピルオクタンアミドへの変換反応、



(C) (2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解し、(2R)-2-プロピルオクタン酸を得る反応である。

【0014】

以下、反応工程式の方法について詳述する。反応工程式において (A) で示される (2R)-2-ヘキシルオキシランから一般式 (I) で示される化合物への変換反応は、(2R)-2-ヘキシルオキシランを 2 炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより行われる。

【0015】

この 2 炭素増炭開環反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、2-メチル-テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはこれらの混合溶媒等）中、金属触媒（例えば、シアン化銅、塩化銅、ヨウ化銅、臭化銅、塩化リチウム、ボロントリフルオライド・ジエチルエーテル錯体、塩化チタン等）の存在下または非存在下にエチル基を有する有機金属試薬（例えば、エチルマグネシウムクロライド、エチルマグネシウムブロマイド、ジエチルマグネシウム、エチルリチウム、エチルアルミニウムダイクロライド、ジエチルアルミニウムクロライド、トリエチルアルミニウム、エチルトリメチルシラン、トリエチルマンガンリチウム、エチルジンククロライド、ジエチルジンク、テトラエチルチン、トリエチルチンクロライド、トリエチルチンブロマイド、ジエチルチンダイクロライド、ジエチルチンダイブロマイド、エチルチントリクロライド、トリエチルボラン、またはこれらと上記の金属触媒を任意の割合で混合した試薬等）を  $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行われる。

【0016】

水酸基の保護反応は、公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、

2-メチルーテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチルー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはこれらの混合溶媒等)を用いるかもしくは無溶媒中で、塩基〔アルキルアミン(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン等)、芳香族アミン(N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ルチジン、コリジン等)、またはこれらのアミンの混合物等、またはアルカリ金属の水素化物(水素化ナトリウム、水素化カリウム等)〕の存在下もしくは非存在下、スルホニルクロライド(メタンスルホニルクロライド、トルエンスルホニルクロライド、クロロメタンスルホニルクロライド、トリクロロメタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、ナフタレンスルホニルクロライド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロライド、p-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、m-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、o-ニトロベンゼンスルホニルクロライド等)または、ホスホリルクロライド(ジフェニルホスホリルクロライド、ジエチルホスホリルクロライド等)または、酸無水物(トリフルオロ酢酸無水物等)を加え、-78~50℃で反応させることにより行われる。

## 【0017】

反応工程式において(A)で示される(2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことによる一般式(I)で示される化合物への変換反応は、1段階(ワンポット)で行っても、2段階で行ってもよい。すなわち中間体として生成する(4S)-デカン-4-オールを単離せずに反応系内で水酸基を保護反応に付す、または単離し水酸基を保護反応に付すことが可能である。好ましくはワンポットで行うことである。

## 【0018】

本明細書中、1段階またはワンポットとは、例えば、各段階の生成物や中間体

を単離することなく次の反応を行うこと等が挙げられる。

【0019】

反応工程式において (A) で示される (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことによる一般式 (I) で示される化合物への変換反応をワンポットで行う方法は、以下のとおりである。(2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付した後、生成する (4S)-デカン-4-オールを単離せずに水酸基の保護反応に付すことにより行われる。すなわち (2R)-2-ヘキシルオキシランに有機溶媒中、金属触媒の存在下または非存在下にエチル基を有する有機金属試薬を  $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$  で反応させる。続いてこの反応系内で水酸基の保護反応を行う。反応混合物に塩基の存在下もしくは非存在下、スルホニルクロライドまたはホスホリルクロライドまたは酸無水物を加え、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行われる。

【0020】

反応工程式において (A) で示される (2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付すことによる (4S)-デカン-4-オールへの変換反応は、有機溶媒としてはテトラヒドロフランを用いることが好ましい。有機金属試薬としてはエチルマグネシウムクロライドを、金属触媒である塩化銅と共に用いることが好ましい。

【0021】

一般式 (I) で示される化合物としては、(1S)-1-プロピルヘプチル 4-メチルベンゼンスルホネートまたは (1S)-1-プロピルヘプチル メタン スルホネートが好ましい。

【0022】

反応工程式において (A) で示される (4S)-デカン-4-オールから (1S)-1-プロピルヘプチル 4-メチルベンゼンスルホネートへの変換は、有機溶媒は無溶媒で、スルホン酸ハライドとしてはトルエンスルホニルクロライド、塩基としてはピリジンを用いることが好ましい。

【0023】

反応工程式において (A) で示される (4S)-デカン-4-オールから (1S)-

ー1-プロピルヘプチル メタンスルホネートへの変換は、有機溶媒としてはテトラヒドロフラン、スルホン酸ハライドとしてはメタンスルホニルクロライド、塩基としてはトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジンを共に用いることが好ましい。

#### 【0024】

反応工程式において (B) で示される一般式 (I) で示される化合物から (2R)-2-プロピルオクタンアミドへの変換反応は、一般式 (I) で示される化合物を 1 炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することにより行われる。

#### 【0025】

1 炭素増炭反応は、例えば、シアノ化反応が挙げられる。シアノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、2-メトキシエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジオキサン、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはそれらの混合溶媒等）中、シアノ化試薬（ソディウムシアニド、リチウムシアニド、ポタシウムシアニド、トリメチルシリルシアニド、ジエチルアルミニウムシアニド、t-ブチルシアニド、アセトンシアノヒドリン等）と 20~80℃にて反応させることにより行われる。

#### 【0026】

加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、2-メトキシエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、ジオキサン、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはそれらの混合溶媒等）中または無溶媒で、過酸（過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸等またはそれらの水溶液等）を、0~50℃で反応させることにより行われる。

#### 【0027】

反応工程式において (B) で示される一般式 (I) で示される化合物を 1 炭素増炭反応に付し (2R)-2-プロピルオクタンニトリルとし、さらにこれを加水分解することにより (2R)-2-プロピルヘプタンアミドへと変換する反応は、1 段階 (ワンポット) で行っても、2 段階で行ってもよい。すなわち中間体として生成する (2R)-2-プロピルオクタンニトリルを単離せずに反応系内で加水分解反応に付す、または単離し加水分解反応に付すことが可能である。好ましくはワンポットで行うことである。

## 【0028】

反応工程式において (B) で示される一般式 (I) で示される化合物を 1 炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することによる (2R)-2-プロピルオクタンアミドへの変換反応をワンポットで行う方法は、以下のとおりである。一般式 (I) で示される化合物をシアノ化反応に付した後、生成する (2R)-2-プロピルオクタンニトリルを単離せずに加水分解反応に付すことにより行われる。すなわち一般式 (I) で示される化合物を有機溶媒中、シアノ化試薬と 20 ~ 80 °C にて反応させる。続いてこの反応系内で加水分解反応を行う。反応混合物に過酸を加え、0 ~ 50 °C で反応させることにより行われる。

## 【0029】

反応工程式において (B) で示される (1S)-1-プロピルヘプチル 4-メチルベンゼンスルホネートを 1 炭素増炭反応に付し (2R)-2-プロピルオクタンニトリルへと変換するシアノ化反応は、有機溶媒としてはジメチルスルホキシド、シアノ化試薬としてはシアン化ナトリウムを用いることが好ましい。

## 【0030】

反応工程式において (B) で示される (1S)-1-プロピルヘプチル メタンスルホネートを 1 炭素増炭反応に付し (2R)-2-プロピルオクタンニトリルへと変換するシアノ化反応は、有機溶媒としてはジメチルスルホキシド、シアノ化試薬としてはシアン化リチウムを用いることが好ましい。

反応工程式において (B) で示される (2R)-2-プロピルオクタンニトリルを加水分解し、(2R)-2-プロピルオクタンアミドへと変換する反応では、有機溶媒としては、ジメチルスルホキシド、過酸としては 35% 過酸化水素水を用い

ることが好ましい。

#### 【0031】

反応工程式において (B) で示される変換の際、高純度の (2R)-2-プロピルオクタンアミドを得るために必要であれば、精製の際に再結晶を行う。再結晶溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等が挙げられるが、好ましくは、水-アセトニトリルの混合溶媒である。

#### 【0032】

反応工程式において (C) で示される (2R)-2-プロピルオクタンアミドから (2R)-2-プロピルオクタン酸への変換反応は、(2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解反応に付すことにより行われる。加水分解反応は公知であり、例えば、酸 [鉍酸 (塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、燐酸、またはこれらの混合溶媒等)、有機酸 (蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、またはこれらの混合酸等)、またはこれらの混合酸等、またはこれらの水溶液等] を用いて 20~160℃ にて反応させて得られる。

#### 【0033】


反応工程式において (C) で示される (2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解し、(2R)-2-プロピルオクタン酸へと変換する反応は、酸としては 6 mol/L 塩酸水溶液と酢酸の混合酸水溶液を用いることが好ましい。

#### 【0034】

本明細書中、高純度とは光学純度および化学的純度が共に高いことを表わすものとする。本発明で高純度の (2R)-2-プロピルオクタンアミドや高純度の (2R)-2-プロピルオクタン酸とは、光学純度および化学的純度が共に高いものであることを表わす。

#### 【0035】

その他、反応工程式において、例えば、(A) で示される反応工程中、有機金属試薬として、不飽和有機金属試薬 (例えばビニルマグネシウムクロライド、ビニルマグネシウムブロマイド、エチニルマグネシウムクロライド、エチニルマグ



ネシウムプロマイド等)を用いて2炭素増炭反応に付し、生成した(4R)-1-デセン-4-オールおよび(4R)-1-デシン-4-オールを(B)、(C)で示される反応に付し、得られた(2R)-(2-プロペニル)オクタン酸および(2R)-(2-プロピニル)オクタン酸を国際公開第99/58513号パンフレットまたは国際公開第00/48982号パンフレットに記載の方法により還元し、高純度の(2R)-2-プロピルオクタン酸を得ることもできる。


【0036】

本発明で得られる中間体および生成物は、公知の単離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

【0037】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号


【0038】

【化6】  


【0039】

は紙面の向こう側(すなわち $\alpha$ -配置)に結合していることを表し、


【0040】

【化7】  


【0041】

は紙面の手前側(すなわち $\beta$ -配置)に結合していることを表し、

【0042】

【化8】  


【0043】

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表し、

【0044】

【化9】

【0045】

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表す。

【0046】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下に示す実施例においてNMRの測定溶媒は、すべて重クロロホルムである。

【0047】

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

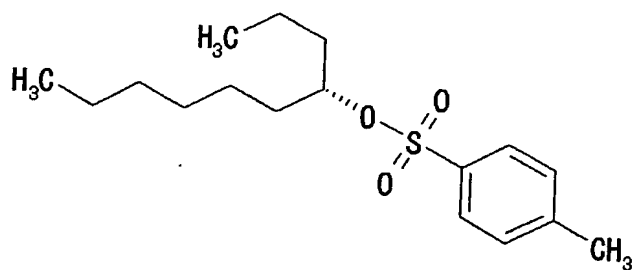
【0048】

実施例1

(1S)-1-プロピルヘプチル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造

【0049】

【化10】



【0050】

アルゴン雰囲気下、塩化銅 (15.8 mg) のテトラヒドロフラン (2.21 mL) 溶液に、 $-20^{\circ}\text{C}$ で(2R)-2-ヘキシルオキシラン (1.22 mL, 100 %ee) を滴下した後、2.11 mol/Lエチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (4.55 mL) を滴下した。反応混合物を $-20^{\circ}\text{C}$ で1.5時間攪拌後、トシルクロリド (1.83 g) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、さらに1.5時間攪拌した。その後、 $0^{\circ}\text{C}$ まで昇温し3.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ピリジンを加え $0^{\circ}\text{C}$ で40分攪



拌後、酢酸エチルを加え、10%硫酸（×2回）、水、飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮することにより、下記の物性値を有する標題化合物(2.27 g)を得た。

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1);

NMR:  $\delta$  0.82-0.87 (m, 6H), 1.10-1.35 (m, 10H), 1.49-1.64 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz)。

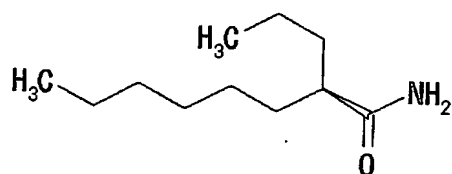
【0051】

### 実施例 2

(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造

【0052】

【化11】



【0053】

アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物(1.5 g)のジメチルスルホキシド(9.6 mL)溶液にシアン化ナトリウム(470 mg)を加え、40℃で10時間攪拌した。反応混合物を水浴で冷却した後に、35%過酸化水素水(0.42 mL)を滴下し、次いで炭酸カリウム(78.8 mg)を加えた後、40℃で攪拌した。40℃にて攪拌開始後、1.5 時間後と6 時間後にさらに35%過酸化水素水(0.42 mL)を滴下し、40℃で攪拌した。続いて0℃で飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、水を加え、結晶を析出させた。結晶をろ取し、水、アセトニトリル:水=1:1の混合溶媒で洗浄し、下記の物性値を有する標題化合物を得た(352 mg、収率43%、(2R)-2-ヘキシルオキシランより)。

TLC: Rf 0.24 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR:  $\delta$  0.84-0.94 (m, 6H), 1.26-1.64 (m, 14H), 2.04-2.15 (m, 1H), 5.42 (b s, 1H), 5.59 (bs, 1H);

光学純度: 99.5 %ee (液体クロマトグラフィにより確認、(2R)-2-ヘキシル

オキシランより)。

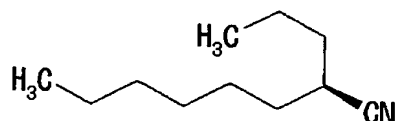
【0054】

実施例 3

(2R)-2-プロピルオクタンニトリルの製造

【0055】

【化12】



【0056】

アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物 (2.44 g, 100 %eeの(4S)-デカン-4-オールより調整) のジメチルスルホキシド (14 mL) 溶液にシアン化ナトリウム (688 mg) を加え、40℃で10時間攪拌した。反応液にヘプタン：酢酸エチル=1：9の混合溶媒を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=50：1) で精製することにより、下記の物性値を有する標題化合物 (815 mg, 72 %) を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.54 (ヘキサン：酢酸エチル=10：1)；

NMR： $\delta$  0.89 (t, 3H, J=6.8 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7 Hz), 1.12 -1.70 (m, 14H), 2.50 (m, 1H)；

光学純度：98.5 %ee (液体クロマトグラフィにより確認)。

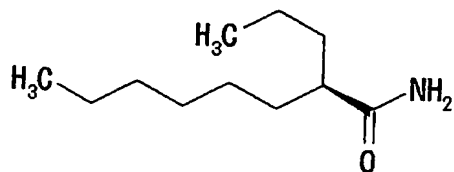
【0057】

実施例 4

(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造

【0058】

【化13】



【0059】

実施例 3 で製造した化合物 (156 mg, 98.5 %ee) のジメチルスルホキシド (1.95 mL) 溶液を水浴で冷却し、35 %過酸化水素水 (0.23 mL) を滴下した後、炭酸カリウム (25.7 mg) を加えた。反応混合物を 40℃ で 3 時間攪拌した後、0℃ で飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 mL)、水 (2 mL) を加え結晶を析出させた。結晶をろ取し、ヘプタン、水で洗浄し、標題化合物 (172 mg, 100 %) を得た。  
光学純度: 98.9 %ee (液体クロマトグラフィにより確認)。

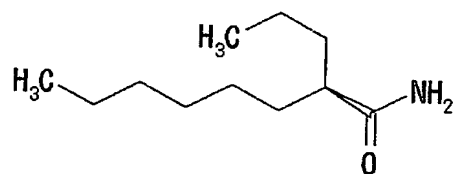
【0060】

実施例 5

(2R)-2-プロピルオクタンアミドの再結晶

【0061】

【化 14】



【0062】

光学純度が 96.0 %ee である実施例 4 で製造した化合物 (500mg) をアセトニトリル (4.5 mL)、水 (5.5 mL) に加熱溶解させ、放冷し、析出した結晶を濾取した。水で結晶を洗浄し、標題化合物 (430mg, 収率 86 %) を得た。

光学純度: 99.5 %ee (液体クロマトグラフィにより確認)。

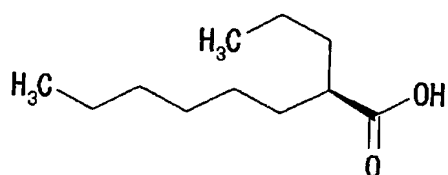
【0063】

実施例 6

(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造

【0064】

## 【化15】



## 【0065】

実施例2または4または5で製造した化合物 (70 mg, 99.5 %ee) に酢酸 (0.35 mL)、6 mol/L塩酸 (0.35 mL) を加えた後、130℃で10時間攪拌した。反応混合物を放冷し、ヘプタンを加え、飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製することにより、下記の物性値を有する標題化合物 (52.4 mg、収率75%) を得た。

TLC：Rf 0.54 (ヘキサン：酢酸エチル=7：3)；

NMR： $\delta$  0.86-0.93 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 12H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.36 (m, 1H)；

光学純度：99.2%ee (フェナシルエステルへと誘導し、液体クロマトグラフィにより光学純度確認)。

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の治療および／または予防剤としての医薬品として有用な(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法およびその中間体に関する。

【効果】 本発明方法は、(2R)-2-ヘキシルオキシランから、結晶性のよい(2R)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする、(2R)-2-プロピルオクタン酸を高い光学純度で、かつ3工程という短工程で得るものである。本発明方法は、短工程で、安価な、危険反応を伴わない工業化可能な製造方法として従来の方法よりも優れている。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-164485
受付番号	50300965670
書類名	特許願
担当官	第五担当上席
作成日	平成15年 6月11日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月10日
-------	-------------

次頁無

特願2003-164485

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1990年 9月 2日

新規登録

住所  
氏名

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
小野薬品工業株式会社